

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefazolin hameln 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g cefazolinu ve formě sodné soli cefazolinu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 50,6 mg sodíku – viz bod 4.4.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.
Bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefazolin hameln je indikován u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od jednoho měsíce k léčbě závažných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na cefazolin (viz bod 5.1):

- infekce dýchacích cest
- infekce močových cest
- infekce kůže a měkkých tkání
- infekce kostí a kloubů
- endokarditida
- bakteriemie, která se objeví v souvislosti s kteroukoli z infekcí zmíněných výše, nebo u které je podezření, že souvisí s kteroukoli z těchto infekcí.
- perioperační profylaxe. Pro chirurgické operace se zvýšeným rizikem infekcí anaerobními patogeny, například při kolorektální chirurgii, se doporučuje kombinace s odpovídajícím léčivem s účinností proti anaerobům.

Při použití antibakteriálních přípravků je třeba věnovat pozornost oficiálním doporučením týkajícím se jejich vhodného použití.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

- Při infekcích způsobených vysoce citlivými grampozitivními mikroorganismy je obvyklá dávka pro dospělé 1 až 2 g/den rozdělená do dvou nebo tří dílčích dávek.
- Při infekcích způsobených méně citlivými grampozitivními a gramnegativními patogeny je obvyklá dávka 3 až 4 g/den rozdělená do tří nebo čtyř dílčích dávek. Přípravek Cefazolin hameln byl podáván v dávkách až do 6 g/den při závažných infekcích, jako je endokarditida.

U dospělých s poruchou funkce ledvin může být nutná nižší dávka, aby se zabránilo kumulaci.

Tuto nižší dávku lze stanovit na základě hladin v krvi. Pokud to není možné, lze dávku stanovit na základě d vyšetření močoviny v krvi) a/nebo clearance kreatininu. Po úvodní dávce 500 mg lze jako vodítko pro udržovací dávku použít následující pokyny.

Funkce ledvin	Močovina (mg%)	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka		Sérový poločas (hodiny)
			Grampozitivní infekce	Gramnegativní infekce	
Lehká porucha funkce	20–34	70–40	250–500 mg každých 8 hodin	500 mg–1 g každých 8 hodin	3–5
Středně těžká porucha funkce	35–49	40–20	125–250 mg každých 12 hodin	250–600 mg každých 12 hodin	6–12
Těžká porucha funkce	50–75	20–5	75–150 mg každých 24 hodin	150–400 mg každých 24 hodin	15–30

Výše uvedené dávky představují udržovací dávky, které se podávají po počáteční dávce v závislosti na závažnosti infekce.

Cefazolin byl podáván pacientům podstupujícím peritoneální dialýzu (2 litry za hodinu) instilací roztoku o koncentraci 50 mg/l a 150 mg/l.

Preventivní podávání při operacích

Perioperační profylaktické použití je určeno k prevenci pooperačních infekcí při kontaminovaných nebo potenciálně kontaminovaných operačních výkonech. Doporučují se následující dávky:

- 1 g podaný intravenózně nebo intramuskulárně 30 až 60 minut před začátkem operace;
- při dlouhých chirurgických výkonech (≥ 2 hodiny) se doporučuje během operace podat 0,5 g až 1 g intravenózně nebo intramuskulárně (způsob podání je třeba upravit podle délky výkonu).
- 0,5 g nebo 1 g intravenózně nebo intramuskulárně každých 6 až 8 hodin po dobu 24 hodin po operaci.

Je důležité, aby:

- 1) předoperační dávka byla podána těsně (půl hodiny až 1 hodinu) před zahájením operace, takže jsou v séru a tkáních přítomny odpovídající hladiny antibiotika v době chirurgického řezu,
- 2) cefazolin se podává v případě potřeby v odpovídajících intervalech během chirurgického výkonu, aby se zajistily dostatečné hladiny antibiotika v očekávaných okamžicích největší expozice infekčním organismům.

V případě operace, u které může být pooperační infekce pravděpodobně zvláště závažná (např. kardiochirurgie nebo ortopedická operace), může profylaktické podávání cefazolinu pokračovat až 3 dny po operaci.

Pediatrická populace

U infekcí způsobených vysoce citlivými grampozitivními mikroorganismy je účinná dávka 25 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 2 až 4 dávek denně. U infekcí způsobených méně citlivými grampozitivními mikroorganismy a gramnegativními patogeny se doporučuje maximální dávka 100 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 nebo 4 dílčích dávek.

U dětí s poruchou funkce ledvin může být nutná nižší dávka, aby se zabránilo hromadění přípravku v těle.

Tuto nižší dávku lze stanovit na základě hladin v krvi. Není-li to možné, lze dávkování určit na základě clearance kreatininu podle následujících doporučení. U dětí se středně těžkou poruchou

funkce ledvin (clearance kreatininu 40–20 ml/min) je postačující 25 % normální denní dávky rozdělené do dílčích dávek po 12 hodinách. U dětí s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20–5 ml/min) je postačující 10 % normální denní dávky podávaných každých 24 hodin. Všechna tato doporučení platí po podání počáteční dávky. Viz také bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

Novorozenci a kojenci

Vzhledem k tomu, že bezpečnost použití u předčasně narozených novorozenců a novorozenců mladších než jeden měsíc nebyla stanovena, použití přípravku Cefazolin hameln se u těchto pacientů nedoporučuje. Viz také bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

Doporučení pro pediatrické dávkování

Do 1g injekční lahvičky přidejte 4 ml rozpouštědla. Ředění = 225 mg/ml.

Tělesná hmotnost v kg	25 mg/kg/den ve 3 dávkách		25 mg/kg/den ve 4 dávkách	
	Dávka v mg každých 8 hodin	Potřebný objem v ml	Dávka v mg každých 6 hodin	Potřebný objem v ml
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Tělesná hmotnost v kg	50 mg/kg/den ve 3 dávkách		50 mg/kg/den ve 4 dávkách	
	Dávka v mg každých 8 hodin	Potřebný objem v ml	Dávka v mg každých 6 hodin	Potřebný objem v ml
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Způsob podání

Intramuskulární nebo intravenózní podání.

Cefazolin se nesmí podávat intratekálně (viz bod 4.4).

Intravenózní podání

Přípravek Cefazolin hameln lze podávat intravenózně intravenózní infuzí nebo přímou intravenózní injekcí.

Intravenózní infuze

Roztoky pro intravenózní infuzi se připravují rozpuštěním přípravku Cefazolin hameln a následným naředěním v jednom z doporučených rozpouštědel. Pro počáteční rekonstituci použijte alespoň 4 ml rozpouštědla na 1 gram sušiny. Podrobnosti viz bod 6.6.

Podání jednotlivých dávek přesahujících 1 g má být rozloženo do 30 až 60 minut.

Přímá intravenózní injekce

Přípravek Cefazolin hameln se má rekonstituovat rozpuštěním v 10 ml jednoho z doporučených rozpouštědel. Podrobnosti viz bod 6.6.

Roztok má být aplikován velmi pomalu po dobu nejméně 3 minut (3 až 5 minut), buď přímo do žíly, nebo do infuzního setu v případě pacientů, kteří již dostávají infuzi jednoho z doporučených roztoků.

Intramuskulární podání

Přípravek Cefazolin hameln se má rekonstituovat rozpuštěním ve 2,5 ml jednoho z doporučených rozpouštědel. Podrobnosti viz bod 6.6.

Přípravek Cefazolin hameln musí být aplikován injekčně do velkého svalu. Bolest v průběhu injekce je u přípravku Cefazolin hameln vzácná.

Roztok má být po rekonstituci/naředění bezbarvý až světle žlutý.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný cefalosporin.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce) na kterékoli beta-laktamové antibiotikum (peniciliny, monobaktamy nebo karbapenemy) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Před zahájením léčby cefazolinem je třeba se ujistit, že pacient v minulosti neprodělal alergickou reakci na cefalosporiny, peniciliny nebo jiná léčiva.

Pacientům alergickým na penicilin má být přípravek Cefazolin hameln podáván s opatrností. Byla prokázána existence částečné zkřížené alergie mezi penicilinem a cefalosporiny. Bylo zaznamenáno několik případů závažných reakcí na tyto dva přípravky, včetně anafylaktického šoku.

Každý pacient, který v minulosti vykazoval jakoukoli formu alergie, zejména na léčiva, má dostávat antibiotika pouze s opatrností a jen tehdy, je-li to nezbytně nutné. Přípravek Cefazolin hameln není výjimkou.

Je vhodné pečlivě sledovat pacienty kvůli možným nežádoucím účinkům nebo neobvyklým projevům idiosynkratické reakce na léčivý přípravek. V případě alergické reakce na přípravek Cefazolin hameln je třeba přípravek vysadit a zahájit obvyklou léčbu: podání epinefrinu, jiných vazopresorických aminů, antihistaminik nebo kortikosteroidů.

Pseudomembranózní kolitida spojená s antibiotiky

U prakticky všech širokospektrých antibiotik, včetně makrolidů, polosyntetických penicilinů a cefalosporinů, byly zaznamenány případy pseudomembranózní kolitidy. Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých při léčbě antibiotiky objeví průjem. Závažnost takové kolitidy se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. Případy mírné závažnosti obvykle odezní po ukončení léčby. V ostatních případech je třeba přijmout příslušná opatření. Viz bod 4.8.

Bakteriální rezistence a superinfekce

Dlouhodobé používání cefazolinu může vést k přemnožení mikroorganismů, které na něj nejsou citlivé. Je proto nezbytné pečlivé sledování pacienta. Pokud se během léčby vyskytne superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Porucha funkce ledvin

Ačkoli cefazolin způsobuje renální dysfunkci jen vzácně, doporučuje se monitorovat renální funkce, především u závažně nemocných pacientů, kteří dostávají maximální dávky, a u pacientů, kteří současně dostávají jiné potenciálně nefrotoxické látky, jako jsou aminoglykosidy nebo silná diuretika (např. furosemid nebo kyselina etakrynová). U pacientů s poruchou funkce ledvin se mohou vyskytnout vyšší koncentrace antibiotika, které přetrvávají delší dobu. V této souvislosti je třeba celkovou denní dávku přípravku Cefazolin hameln upravit podle dávkovacího schématu uvedeného v bodu 4.2 „Dávkování a způsob podání“. To se týká pacientů s nízkou diurézou v důsledku poruchy funkce ledvin.

Výsledky experimentálních studií na zvířatech naznačují, že současné podávání kličkových diuretik může zvýšit riziko renální toxicity. Proto je třeba při použití těchto kombinací postupovat s opatrností.

Poruchy srážlivosti

Během podávání cefazolinu se mohou výjimečně vyskytnout poruchy koagulace. Ohroženi jsou pacienti s rizikovými faktory, které způsobují nedostatek vitamínu K nebo ovlivňují jiné koagulační mechanismy (např. parenterální výživa, malnutrice, porucha funkce jater a ledvin, trombocytopenie). Srážlivost krve může být také narušena v případě přidružených onemocnění, jako je hemofilie, gastrointestinální a duodenální vředy, které mohou vyvolat nebo zvýšit krvácení. U těchto pacientů je proto třeba monitorovat hodnoty protrombinového času. Pokud dojde k jejich snížení, je indikována suplementace vitamínu K (10 mg/týden).

Intratekální podání

Intratekální cesta podání není pro cefazolin schválena. Při podání cefazolinu touto cestou byly zaznamenány případy závažné neurologické toxicity, včetně záchvatů křečí.

Pediatrická populace

Bezpečnost použití u předčasně narozených dětí a novorozenců mladších než jeden měsíc nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 50,6 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,53 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek se smí podávat pouze po rekonstituci – viz bod 6.6. Obsah sodíku z rozpouštědla je třeba zohlednit při výpočtu celkového množství sodíku ve výsledném roztoku přípravku. Podrobné informace o obsahu sodíku v rozpouštědle viz souhrn údajů o přípravku k použitému ředicímu roztoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Cefazolin hameln se nedoporučuje používat v kombinaci s následujícími léčivými přípravky:

- Bakteriostatická antibiotika: souběžné podávání bakteriostatických antibiotik může narušit účinnost cefazolinu.
- Probenecid: při souběžném podání s cefalosporinem může probenecid snížit sekreci v renálních tubulech, což vede ke zvýšení a prodloužení hladin cefalosporinu v krvi.

Při současném podávání přípravku Cefazolin hameln s následujícími léčivými přípravky je třeba postupovat s opatrností:

- Vitamín K: některé cefalosporiny, jako jsou cefamandol, cefazolin a cefotetan, mohou inhibovat intrahepatální metabolismus vitamínu K a způsobit hypoprotrombinemii, zejména u pacientů s nedostatkem vitamínu K. Tento účinek může vyžadovat zvýšení dávek vitamínu K.
- Antikoagulanční látky: cefalosporiny mohou velmi vzácně vést k poruchám koagulace (viz bod 4.4). Při současném podávání s perorálními antikoagulanty nebo vysokými dávkami heparinu je třeba sledovat koagulační parametry.
- Nefrotoxické látky: souběžné podávání cefalosporinů s kličkovými diuretiky (furosemid, kyselina etakrynová) nebo s některými antibiotiky (aminoglykosidy, polymyxin B) může zvýšit riziko renální toxicity.

Laboratorní testy

Použití cefalosporinů může vést k falešně pozitivním výsledkům Coombsova testu. Takové výsledky jsou možné také u novorozenců, jejichž matky před porodem dostávaly cefalosporiny. Laboratorní testy koncentrace glukózy v moči s použitím měďnatých činidel, jako je Benediktův nebo Fehlingův roztok, mohou u pacientů léčených cefalosporiny vykazovat falešně pozitivní výsledky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly žádné poruchy fertility ani poškození plodu. U těhotných žen však nebyly provedeny žádné adekvátní a dobře kontrolované studie. Vzhledem k tomu, že studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou vždy prediktivní pro reakci u lidí, má být tento léčivý přípravek během těhotenství podáván pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Kojení

Koncentrace přípravku Cefazoline hameln v lidském mateřském mléku jsou velmi nízké. Pouze ve dvou vzorcích mléka odebraných po podání dávky 500 mg třikrát denně po dobu 2 dnů byly zjištěny koncentrace nižší než 0,9 µg/ml. Přípravek Cefazolin hameln má být kojícím matkám podáván s opatrností.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cefazolin hameln nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při používání cefazolinu se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Pro klasifikaci frekvence byla použita následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté Vzácné	Orální kandidóza (při dlouhodobém používání) Genitální moniliáza, vaginitida, genitální kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné Velmi vzácné	Leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenie, bazofilie, eozinofilie, granulocytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie. Tyto účinky jsou reverzibilní. Poruchy koagulace a následné krvácení. Pacienti ohrožení těmito nežádoucími účinky jsou ti, kteří trpí nedostatkem vitamínu K nebo jinými faktory ovlivňujícím koagulační mechanismy (umělá výživa, malnutrice, porucha funkce jater a ledvin, trombocytopenie) a pacienti s onemocněními, která mohou způsobovat nebo zhoršovat krvácení (např. hemofilie, GI a duodenální vředy)
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Anafylaktický šok (otok obličeje, oteklý jazyk, otok hrtanu se zúžením dýchacích cest, zrychlená srdeční frekvence, dyspnoe, pokles krevního tlaku)
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Zvýšení nebo snížení koncentrace glukózy v krvi (glykemie)
Poruchy nervového systému	Méně časté Vzácné	Křeče (u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni neadekvátně vysokými dávkami). Závratě, malátnost, únava
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		

	Vzácné	Pleurální výpotek, dyspnoe nebo respirační tíseň, kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Průjem, nauzea, anorexie, zvracení (tyto příznaky se obvykle objevují v průběhu léčby nebo po ní)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Dočasné zvýšení koncentrací AST, ALT, gama-GT, bilirubinu a/nebo LDH a alkalických fosfatáz, tranzitorní hepatitida, tranzitorní cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Exantém, erytém, erythema exsudativum multiforme, kopřivka, reverzibilní lokální zvýšená permeabilita cév, sliznic nebo kloubů (angioneurotický edém), horečka vyvolaná lékem, intersticiální pneumonie nebo pneumonitida
	Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
	Velmi vzácné	Anální pruritus, genitální pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Dočasné zvýšení koncentrace močoviny, proteinurie, intersticiální nefritida, nedefinovaná nefropatie, nefrotoxicita, většinou u pacientů léčených současně dalšími potenciálně nefrotoxickými léky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest v místě vpichu intramuskulární injekce, někdy s indurací
	Méně časté	Intravenózní podání může způsobit tromboflebitidu
	Vzácné	Bolest na hrudi

V případě závažného a přetrvávajícího průjmu během léčby cefazolinem nebo po ní je nutná konzultace lékaře, protože to může být příznakem závažného onemocnění (pseudomembranózní kolitidy), která musí být okamžitě léčena. Pacienti se musí vyvarovat užívání léčiv, která zpomalují střevní pasáž. Dlouhodobé používání cefazolinu může vést k přemnožení mikroorganismů, které na něj nejsou citlivé, zejména bakterií *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, enterokoků nebo *Candida*.

Vyšetření

Dočasné zvýšení hladin AST, ALT, močoviny v krvi a alkalické fosfatázy bez klinických známek poškození ledvin nebo jater.

Údaje ze studií u zvířat ukázaly, že cefazolin má potenciálně nefrotoxický účinek. Ačkoli to nebylo prokázáno u lidí, je nutno vzít tuto možnost v úvahu, především u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky po delší dobu. Ve vzácných případech byla hlášena intersticiální nefritida a nespecifikovaná nefropatie. Postižení pacienti byli vážně nemocní a dostávali několik léků. Vliv cefazolinu při vzniku intersticiální nefritidy a dalších nefropatií nebyl stanoven.

Ve vzácných případech byly u pacientů, kterým byly podávány některé cefalosporiny, hlášeny snížené hladiny hemoglobinu a/nebo hodnoty hematokritu, anémie, agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie a hemolytická anémie.

Během léčby některými cefalosporiny byly hlášeny následující nežádoucí účinky: noční můry, závratě, hyperaktivita, nervozita nebo úzkost, insomnie, somnolence, slabost, návaly horka, změna barevného vidění, zmatenost a epileptogenní aktivita.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba zahájit veškerá obecná podpůrná opatření. Zvláštní pozornost je třeba věnovat renálním, jaterním a hematologickým funkcím (včetně koagulace), a to jak při klinickém vyšetření, tak při laboratorních testech, dokud nedojde ke stabilizaci pacienta.

Mezi známky a příznaky předávkování může patřit bolest, zánět a flebitida v místě injekce. Podávání vysokých a nepřiměřených dávek injekčně aplikovaných beta-laktamových antibiotik, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k záchvatům křečí. V takovém případě je třeba léčbu okamžitě ukončit a v případě potřeby zahájit antikonvulzivní terapii. Velmi vysoké dávky parenterálního cefazolinu mohou způsobit zmatenost, parestezie a bolest hlavy. Při používání některých cefalosporinů se mohou vyskytnout záchvaty křečí, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž může docházet ke kumulaci léčiva.

Mohou se vyskytnout následující abnormality: zvýšení hladin kreatininu, močoviny, jaterních enzymů a bilirubinu, pozitivní Coombsův test, trombocytóza, trombocytopenie, eozinofilie, leukopenie a prodloužený protrombinový čas.

V případě závažného předávkování, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může být indikována kombinace hemodialýzy a hemoperfuze, pokud selže méně agresivní léčba. Nejsou však k dispozici žádné odpovídající podpůrné údaje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny první generace, ATC kód: J01DB04

Mechanismus účinku

Všechny cefalosporiny (beta-laktamy) inhibují syntézu buněčné stěny a jsou selektivními inhibitory syntézy peptidoglykanů. První fází mechanismu účinku je vazba léčiva na buněčné receptory – konkrétně na penicilin vázající proteiny. Po tomto navázání dochází k inhibici transpeptidázové reakce, což blokuje syntézu peptidoglykanů. Tento proces vede k bakteriolýze.

Mechanismy rezistence

Beta-laktamy obsahují tzv. „beta-laktamový kruh“, který je klíčový pro jejich antimikrobiální účinek. Při přerušení tohoto kruhu ztrácí antibiotikum svou účinnost. Některé bakterie však mají enzymy (beta-laktamázy), které jsou schopné tento kruh rozštěpit, což je činí rezistentními k tomuto typu antibiotik.

Stejně jako u všech cefalosporinů a dalších beta-laktamových antibiotik se mechanismy získané rezistence liší mezi jednotlivými skupinami bakterií a zahrnují: změny v místě vazby (penicilin vázající proteiny, PBP), enzymatickou degradaci vazebního místa beta-laktamázy a změny v přístupu k vazebnému místu. Mezi cefalosporiny a peniciliny existuje zkřížená rezistence.

Gramnegativní mikroorganismy s indukovatelnými chromozomálními beta-laktamázi, jako jsou *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* a *Providentia spp*, mají být považovány za rezistentní k cefazolinu, a to i přesto, že vykazují *in vitro* citlivost.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) cefazolinu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY
Grampozitivní
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (citlivý na meticilin)
DRUHY, U NICHŽ MŮŽE BÝT PROBLÉMEM ZÍSKANÁ REZISTENCE
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁺
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Beta-hemolytické streptokoky skupiny A, B, C a G
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterobacteriaceae spp</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>)
REZISTENTNÍ ORGANISMY
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>)
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia spp.</i>
<i>Staphylococcus</i> rezistentní na meticilin
Indol-pozitivní <i>Proteus spp.</i>
<i>Enterobacteriaceae spp</i> (<i>Proteus mirabilis</i>)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Následující tabulka uvádí sérové hladiny a dobu působení cefazolinu po intramuskulárním podání.

Sérové hladiny po intramuskulárním podání (mikrogramy/ml)

Dávka	½ h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	5,5	6,3	3,0
1 g (*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

(*): průměr ze dvou studií

Klinické farmakologické studie ukazují, že cefazolin dosahuje u hospitalizovaných pacientů s bakteriálními infekcemi průměrných maximálních hodnot v séru, které jsou srovnatelné s hodnotami naměřenými u zdravých dobrovolníků.

Při kontinuální intravenózní infuzi cefazolinu zdravým dobrovolníkům, nejprve v dávce 3,5 mg/kg po dobu jedné hodiny (přibližně 250 mg), následovaná dávkou 1,5 mg/kg během následujících dvou hodin (přibližně 100 mg), vedla během třetí hodiny ke stabilním sérovým hladinám přibližně

28 µg/ml. Následující tabulka udává průměrné sérové koncentrace cefazolinu po intravenózním injekčním podání jednorázové dávky 1 g.

Sérové koncentrace po intravenózním podání 1 g (µg/ml)

5 min.	15 min.	30 min.	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

U pacientů podstupujících peritoneální dialýzu (2 litry za hodinu) byly průměrné sérové hladiny cefazolinu přibližně 10, resp. 30 µg/ml po 24 hodinách instilace roztoku obsahujícího 50 mg/litr, resp. 150 mg/litr. Průměrné maximální hodnoty v séru byly následující:

- 29 mikrogramů/ml (13–44 µg/ml) s 50 mg/l roztoku (3 pacienti)
- 72 mikrogramů/ml (26–142 µg/ml) se 150 mg/l roztoku (6 pacientů). Intraperitoneální podání cefazolinu je obecně dobře snášeno.

Distribuce

Míra vazby cefazolinu na bílkoviny činí přibližně 80 %. Když je cefazolin podáván pacientům bez obstrukce žlučových cest, dosahuje se vysokých koncentrací, výrazně převyšujících hladiny v séru, jak ve stěně žlučníku, tak i ve žluči. Při přítomnosti obstrukce žlučových cest je však koncentrace antibiotika ve žluči výrazně nižší než v séru. Cefazolin snadno proniká zanícenou synoviální membránou a koncentrace antibiotika dosažená v kloubu je srovnatelná s koncentrací naměřenou v séru. Cefazolin rychle prochází placentární bariérou do pupečníkové krve a plodové vody. V lidském mateřském mléku byly zjištěny velmi nízké koncentrace cefazolinu. Průnik cefazolinu do mozkomíšního moku je zanedbatelný.

Eliminace

Biologický poločas cefazolinu je přibližně 1 hodina a 40 minut (v průměru). Cefazolin se vylučuje močí ve své biologicky aktivní formě. Cefazolin je z krevního séra odstraňován převážně glomerulární filtrací a v menší míře tubulární sekrecí. Po podání intramuskulární dávky 500 mg se vylučuje během prvních šesti hodin 56–89 % a během 24 hodin se vylučuje 80 % až téměř 100 %. Po intramuskulárním podání 500 mg a 1 g cefazolinu se mohou koncentrace v moči pohybovat od 1000 do 4000 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cefazolin má nízkou akutní toxicitu. Po opakovaném podávání byla u králíků pozorována nefrotoxicita, ale u potkanů ani psů nikoli.

Cefazolin neměl teratogenní ani jiný toxický účinek na reprodukci u potkanů, myši a králíků. Studie mutagenity a kancerogenity cefazolinu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Sodná sůl cefazolinu je inkompatibilní s následujícími látkami: amikacin-disulfát, kyselina askorbová, bleomycin-sulfát, kalcium-glukoheptonát, kalcium-glukonát, cimetidin-hydrochlorid, kolistimethát, erythromycin-glukoheptonát, kanamycin-sulfát, sodná sůl amobarbitalu, sodná sůl pentobarbitalu, oxytetracyklin-hydrochlorid, polymyxin-B-sulfát, tetracyklin-hydrochlorid.

Mísení přípravku Cefazolin hameln s ostatními antibiotiky, včetně aminoglykosidů, se nedoporučuje. Při mísení injekčního antibiotika s jinými parenterálními přípravky je vždy vhodné si přečíst SmPC příslušných přípravků.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 2 roky

Doba použitelnosti po rekonstituci/naředění:

Přípravek Cefazolin hameln je po rekonstituci/naředění chemicky a fyzikálně stabilní ve všech doporučených rozpouštědlech (viz bod 6.6):

- po dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C,
- po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce) připravený pro intravenózní injekci a infuzi.

Roztoky pro intramuskulární injekci (přibližná koncentrace 330 mg/ml) nemají být uchovávány v chladničce (2 °C – 8 °C) z důvodu fyzikální inkompatibility.

Přípravek Cefazolin hameln po rekonstituci/naředění ve všech doporučených rozpouštědlech nevyžaduje ochranu před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko kontaminace. Pokud není použit přípravek okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po 24 hodinách má být veškerý nepoužitý roztok zlikvidován.

Roztok má být po rekonstituci/naředění bezbarvý až světle žlutý.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Cefazolin hameln se dodává ve 20ml skleněných injekčních lahvičkách z bezbarvého skla hydrolytické třídy III, uzavřených brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem nebo hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím krytem.

10 injekčních lahviček, krabička .

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 1 g cefazolinu.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním zkontrolujte dobu použitelnosti. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda je roztok čirý a neobsahuje žádné nerozpustné částice.

Roztok má být po rekonstituci/naředění bezbarvý až světle žlutý.

Po podání se doporučuje propláchnout intravenózní linku infuzním roztokem, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Příprava injekčních a infuzních roztoků (rekonstituce a ředění)

Intravenózní injekce

Obsah injekční lahvičky má být rekonstituován s alespoň 10 ml některého z následujících injekčních

roztoků:

- voda pro injekci,
- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy.

Přibližná koncentrace roztoku je 100 mg/ml.

Léčivý přípravek má být aplikován velmi pomalu, po dobu nejméně 3 minut (ideálně 3 až 5 minut).

Intravenózní infuze

Přípravek Cefazolin hameln se má po počáteční rekonstituci naředit pomocí 50 ml nebo 100 ml některého z následujících rozpouštědel:

- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- 5% roztok glukózy s 0,9% roztokem chloridu sodného v poměru 1:1,
- 5% roztok glukózy s 0,9% roztokem chloridu sodného v poměru 2:1,
- Ringerův roztok,
- Ringerův roztok s laktátem.

Dávka	Minimální objem rozpouštědla, který je potřeba přidat pro počáteční rekonstituci	Objem rozpouštědla, který je potřeba přidat pro konečné ředění	Přibližná koncentrace roztoku
1 g	4 ml	50 ml	19 mg/ml
1 g	4 ml	100 ml	10 mg/ml

Podání jednotlivých dávek přesahujících 1 g má být rozloženo do 30 až 60 minut.

Intramuskulární injekce

Přípravek Cefazolin hameln se má naředit v jednom z následujících rozpouštědel:

- voda pro injekci,
- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 1% roztok lidokain-hydrochloridu.

Dávka	Objem rozpouštědla, který je potřeba přidat	Průměrný objem získaného roztoku	Přibližná koncentrace roztoku
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Léčivý přípravek je třeba podat hluboko do velkého svalu. Intramuskulární podání cefazolinu jen zřídka způsobuje bolest.

Přidejte do lahvičky odpovídající množství rozpouštědla a protřepávejte obsah, dokud se zcela nerozpustí. Roztoky s lidokainem nemají být nikdy podávány intravenózně.

Použití u pediatrické populace

Viz bod 4.2

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/513/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2025